

ЗВ'ЯЗОК МІЖ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ І ПЕВНИМИ ВИДАМИ РАКУ

Частина 3

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Цукровий діабет (ЦД) є значущою проблемою охорони здоров'я в усьому світі. ЦД зумовлює агресивніший перебіг раку та достовірно підвищує смертність у пацієнтів з раковими новоутвореннями. Епідеміологічні дослідження виявили, що 26,9% усіх людей світу віком понад 65 років мають ЦД, а 60% – рак. Підраховано, що рак спостерігається у 8-18% пацієнтів із ЦД.

ЦД 1-ГО ТИПУ

ЦД 1-го типу характеризується вираженим дефіцитом інсуліну, зумовленим аутоімунним руйнуванням β -клітин підшлункової залози (ПЗ). Ознаками ЦД 1-го типу є гіперглікемія, іноді гіпоглікемія, кетоацидоз, нормальна чи підвищена чутливість периферичних тканин до інсуліну, низькі рівні інсуліну, нормальні або високі рівні глюкозону, початок хвороби в дитячому або підлітковому віці. Даних щодо зв'язку ЦД 1-го типу з раком наразі мало. В одному когортному дослідженні було виявлено, що ЦД 1-го типу асоціюється з підвищеним ризиком раку шлунка, шийки матки й ендометрію. Сумарний ризик раку за наявності ЦД 1-го типу був на 20% вищим, ніж у осіб без діабету (Zendejdel K. et al., 2003). Подібні результати – збільшення ризику раку на 17% – було виявлено й у іншому дослідженні, автори якого повідомили про збільшення ймовірності раку шлунка, сквамозноклітинної карциноми шкіри та лейкемії (Shu X. et al., 2010).

Щодо раку шлунка різні дослідження отримують суперечливі результати: від відсутності впливу до підвищення ризику на 46%. Відмінності можуть бути зумовлені застосуванням різних типів аналогів інсуліну. Наприклад, дозозалежне підвищення ризику раку спостерігається на тлі терапії інсуліном гларгін. Оскільки ЦД 1-го типу властивий аутоімунний патогенез, на тлі цієї хвороби частіше виникає аутоімунний гастрит, який може виступати передраковим станом.

Дослідження свідчать, що наявність ЦД 1-го типу асоціюється з достовірно підвищеним ризиком раку печінки, ПЗ, нирок, стравоходу, шлунка,

щитоподібної залози (ЩЗ), а також сквамозноклітинної карциноми та лейкемії. Порівняно із жінками без діабету в пацієнок із ЦД 1-го типу частіше виникає рак яєчників, ендометрію, вульви та вагіни, а в чоловіків спостерігається вища порівняно із загальною популяцією поширеність раку простати та яєчок. Натомість у жінок із ЦД 1-го типу спостерігається нижчий ризик раку молочної залози, меланоми та годжкінської лімфоми.

Загалом результати є неоднозначними, що зумовлює потребу в подальших дослідженнях.

ЦД ТИПУ 3С (ПАНКРЕАТОГЕННИЙ ЦД)

ЦД типу 3с є вторинним наслідком екзокринних розладів ПЗ (карцинома, гострий і хронічний панкреатит, рідкісні генетичні хвороби). Характеристиками цього типу діабету є кетоацидоз (рідко), незначна гіперглікемія, гіпоглікемія (часто), підвищена периферична та знижена печінкова чутливість до інсуліну, низькі рівні інсуліну, глюкозону, панкреатичного пептиду та глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду, нормальний або високий уміст глюкагоноподібного пептиду-1.

ЦД типу 3с асоціюється з дуже високим ризиком раку ПЗ, особливо якщо діабет виник на тлі хронічного панкреатиту. Сам по собі хронічний панкреатит збільшує ризик раку ПЗ у 10-20 разів, а його поєднання з ЦД – у 33 рази порівняно із загальною популяцією. Предикторами раку можуть виступати жовчнокам'яна хвороба та гепатит С.

Слід зауважити, що приблизно половині пацієнтів із ЦД типу 3с помилково встановлюють діагноз ЦД 1-го або 2-го типу.

ГЕСТАЦІЙНИЙ ДІАБЕТ

Порівняно з нормальною толерантністю до глюкози гестаційний ЦД (ГЦД) збільшує ризик післяпологового розвитку ЦД 2-го типу приблизно в 7,4 раза. Досліджень зв'язку ГЦД та раку дуже мало. Метааналіз когортних досліджень продемонстрував, що цей тип діабету асоціюється з підвищенням ризику раку ШЗ на 30%. Для жінок із ЦД 1-го та 2-го типів ризик раку ШЗ становив 34 та 51% відповідно.

Що стосується раку грудей, то результати є суперечливими: різні автори виявляли і підвищення, і зниження ризику цього новоутворення в разі ГЦД, а також відсутність зв'язку цих станів.

ПРОТИРАКОВІ ПРЕПАРАТИ, ЯКІ МОЖУТЬ СПРИЧИНЯТИ ГІПЕРГЛІКЕМІЮ Й ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ

Деякі препарати для імунотерапії (іпілімумаб, ніволумаб, пембролізумаб, атезолізумаб, авелумаб) можуть знижувати вироблення інсуліну в β -клітинах панкреатичних островців, а інші (алпелісіб, іпатасертиб, капівасертиб) – спричиняти інсулінорезистентність.

Гіперглікемія також нерідко трапляється в осіб, які отримують евордимус, сиролімус і темсиролімус, а також інгібітори інсуліноподібного фактора росту-1 (моноклональні антитіла та малі молекули: далотузумаб, лінзитиніб, ганетеспіб). Роцилетиніб, який застосовують у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень, здатен індукувати гіперглікемію у 22% випадків. З високим ризиком гіперглікемії асоціюється й застосування нілотинібу, дасатинібу та понатинібу. Вважається, що в цьому випадку гіперглікемія є наслідком тканинної інсулінорезистентності та компенсаторної гіперінсулінемії. Здатність спричиняти гіперглікемію описано і для аспарагінази та діазоксиду.

У пацієнтів з раком системи крові (лімфоми, лейкомії, мієлома) та солідними раками (рак простати), а також для зменшення набряку в разі метастазів пухлини в головний чи спинний мозок часто застосовуються глюкокортикоїди (ГК). ГК використовують для усунення больового синдрому, кахексії та побічних ефектів хіміотерапії (нудота, блювання). Ці препарати здатні спричинити гіперглікемію або провокувати розвиток діабету через порушення функцій панкреатичних β -клітин і погіршення чутливості до інсуліну.

Високу поширеність розвитку інсулінорезистентності зафіксовано й у жінок у менопаузі з раком молочної залози, які отримували антиестрогенні препарати. Зокрема, тамоксифен підвищував ризик діабету у 2,2 раза.

У лікуванні раку простати застосовуються аналоги гонадотропін-рилізінг-гормону або його антагоністи, а в деяких випадках – антиандрогенна терапія. Таке лікування асоціюється з підвищенням інсулінорезистентності та поширеності ЦД.

Пацієнтам з нейроендокринними пухлинами можуть призначатися аналоги соматостатину (октреотид, ланреотид), які у 2-27% випадків провокують гіперінсулінемію.

У лікуванні пацієнтів з новоутвореннями широко застосовується класична хіміотерапія: цитотоксичні антибіотики, алкілувальні засоби, антимікротубулярні препарати, антиметаболіти, інгібітори топоізомерази. Продemonстровано, що ефективність хіміотерапії залежить від концентрації глюкози крові. Зокрема, гіперглікемія знижує ефективність доксорубіцину, паклітакселу, 5-фторурацилу. Слід зауважити, що хіміотерапію зазвичай поєднують з ГК, що утруднює оцінювання впливу окремих препаратів на вуглеводний метаболізм. Проте наявні дані свідчать, що хіміотерапевтичні препарати можуть спричиняти інсулінорезистентність і гіперінсулінемію.

ГІПОГЛІКЕМІЧНІ ПРЕПАРАТИ ТА РИЗИК РОЗВИТКУ РАКУ

Продemonстровано, що метформін знижує ризик розвитку раку в осіб з діабетом. Різні дослідження виявили, що застосування метформіну знижує ризик раку товстої кишки на 35,4%, а ризик раку шлунка – на 50%, зменшує об'єм пухлин ШЗ та покращує виживаність таких пацієнтів. Вплив метформіну на перебіг раку ШЗ залежить від дози та тривалості лікування, загалом дослідники вважають, що саме цей препарат є оптимальним для лікування ЦД в осіб з тиреоїдними пухлинами. Крім того, метформін знижує ризик смерті від раку ПЗ і колоректального раку, а також смерті від усіх причин у пацієнтів з раком грудної залози. У жінок з раком ендометрію продемонстровано кращі показники виживаності на тлі метформіну. Описано сприятливий вплив цього препарату в разі естроген-рецептор-позитивного раку грудей, гепатоцелюлярного раку, негоджкінської лімфоми, пухлин простати, сечового міхура, яєчників, шийки матки, нирок, ротової порожнини, стравоходу, легень, шкіри, назофарингеальної зони, жовчовидільних шляхів. Водночас існують і дослідження, котрі заперечують такий вплив.

Тіазолідиндіони (ТЗД) можуть мати протипухлинний ефект, оскільки впливають на клітинний цикл, апоптоз і проліферацію клітин, але велика кількість клінічних досліджень не виявила такого впливу цього класу препаратів. Показано,

що піоглітазон зменшує проліферативні й інвазивні властивості пухлинних клітин, сприяє апоптозу клітин недрібноклітинного раку легень і зменшує ризик розвитку колоректального раку та раку грудної залози. Дані щодо протипухлинного ефекту піоглітазону стосовно раку сечового міхура є суперечливими.

Продемонстровано також, що розиглітазон знижує ризик раку ЩЗ, особливо в пацієнтів віком понад 50 років, і покращує прогноз у цього контингенту хворих. Систематичний огляд і метааналіз 92 досліджень виявили, що застосування ТЗД асоціюється з нижчим ризиком раку грудної залози, легень і печінки.

Препарати сульфонілсечовини (ПСС) здатні збільшувати ймовірність розвитку раку та смертність від новоутворень, зокрема в разі раку ПЗ і грудних залоз. З іншого боку, опубліковано дані рандомізованих контрольованих досліджень, які не підтверджують такого зв'язку. Крім того, відсутні докази будь-якого впливу гліпізиду або глімепіриду на ріст пухлин. Деякі автори описують навіть протипухлинну дію ПСС, зокрема глібенкламід. Загалом зв'язок між застосуванням ПСС і канцерогенезом чи прогнозом новоутворень залишається нез'ясованим.

Інгібітори натрієзалежного котранспортера глюкози-2 (ІНЗКТГ-2) являють собою новий клас препаратів і в аспекті пухлин вивчені недостатньо. Проте метааналіз наявних контрольованих досліджень свідчить, що ці засоби не асоціюються з підвищеним ризиком розвитку раку. Існують також гіпотези щодо захисної дії ІНЗКТГ-2 стосовно раку: наприклад, канагліфлозину – щодо пухлин шлунково-кишкового тракту та раку печінки. Водночас деякі автори вказують на зростання ризику

раку сечового міхура в разі застосування канагліфлозину або емпагліфлозину.

Інгібітори α -глюкозидази (акарбоза) пригнічують ріст ракових клітин і посилюють дію протипухлинних препаратів, хоча популяційне дослідження виявило ризик раку легень на тлі застосування цього препарату. Інші випробування зафіксували дозозалежне зниження ризику колоректального раку (приблизно на 27%) і зменшення метастазування раку ЩЗ.

Дані щодо інкретинових препаратів є гетерогенними. Зокрема, дослідження на щурах і мишах свідчать, що ліраглутид може підвищувати ризик медулярного раку ЩЗ. Опубліковано також спостереження, що агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 знижують ризик колоректального раку в осіб із ЦД 2-го типу порівняно із застосуванням інсуліну, метформіну, ІНЗКТГ-2, ПСС і ТЗД.

Наявні дані демонструють, що в пацієнтів, які отримують інсулін, ризик злоякісних новоутворень є вищим, аніж у хворих, які його не отримують. Зокрема, фіксується зростання ризику раку колоректальної ділянки, грудних залоз, ПЗ, печінки, нирок, шлунка та дихальної системи. Водночас опубліковано результати досліджень, які свідчать про негативну асоціацію між застосуванням інсуліну та ризиком раку грудей і простати. Варто зауважити, що для різних видів інсуліну вплив на канцерогенез є різним. Наприклад, метааналіз виявив, що в більшості досліджень не фіксується жодних зв'язків між застосуванням інсуліну гларгін чи інсуліну детемир і будь-яким видом раку, хоча в деяких випробуваннях було показано вищий ризик раку грудної залози на тлі інсуліну гларгін. Утім, чіткого причинно-наслідкового зв'язку підтверджено не було.

Література

Pliszka M., Szablewski L. Associations between diabetes mellitus and selected cancers. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (13): 7476. doi: 10.3390/ijms25137476.